

**Untersuchung zur Frage eines Tag-Nacht-Rhythmus
bei der Ausscheidung von Hippursäure vor und nach
Medikamenteneinnahme**

von

RAINER MARTIN VOGEL

aus Bamberg

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

**Untersuchung zur Frage eines Tag-Nacht-Rhythmus
bei der Ausscheidung von Hippursäure vor und nach
Medikamenteneinnahme**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Medizin

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

RAINER MARTIN VOGEL

aus Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



komm. Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher von Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 1975

MEINEN ELTERN GEWIDMET

Meinen Dank darf ich Herrn Professor Dr.med. Dr.phil.
E.Weinig, dem ehemaligen Vorstand des Institutes für
Gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Friedrich-
Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, für die Ar-
beitsmöglichkeit an seinem Institut aussprechen.

Weiter danke ich Herrn Professor Dr.med. H.B.Wuerme-
ling für die Übernahme des Korreferats und für die
freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr.med.
Dr.phil.nat. M.Geldmacher-v.Mallinckrodt, die mir
das Thema für diese Arbeit überließ und mich durch
wertvolle Ratschläge bei ihrer Durchführung unter-
stützte.

DISPOSITION

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung	2
3.	Hauptteil	3
3. 1.	Erster Teil	3
	Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure	
3. 1. 1.	Komponenten	3
3. 1. 1. 1.	Glykokoll	
3. 1. 1. 2.	Benzoessäure	
3. 1. 2.	Kopplung von Benzoessäure und Glycin	6
3. 1. 3.	Syntheseort	7
3. 1. 4.	Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure	8
3. 1. 5.	Hippursäure und Benzoylglucuronid	9
3. 1. 6.	Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen	11
3. 1. 7.	Tag - Nacht - Rhythmus	12
3. 1. 8.	Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen	13
3. 1. 8. 1.	Exogene Faktoren	13
3. 1. 8. 2.	Endogene Faktoren	16
3. 1. 8. 3.	Psychische Faktoren	18

3. 2.	Zweiter Teil	19
	Eigene Untersuchungen	
3. 2. 1.	Vorbereitung der Versuche	19
3. 2. 1. 1.	Auswahl der Versuchsperson	19
3. 2. 1. 2.	Versuchstechnik	19
3. 2. 1. 3.	Wiederfindungsversuch	22
3. 2. 1. 4.	Wahl des Pharmakons	24
3. 2. 2.	Durchführung der Versuche	25
3. 2. 2. 1.	Versuch mit Normalkost	25
3. 2. 2. 2.	Diätversuch	26
3. 2. 2. 3.	Versuch mit Persedon	27
3. 3.	Dritter Teil	28
	Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse	
4.	Diskussion	39
4. 1.	Versuch mit Normalkost	39
4. 2.	Diätversuch	40
4. 3.	Versuch mit Persedon	41
5.	Zusammenfassung	44
6.	Literaturverzeichnis	46

1. Einleitung

Vor über 140 Jahren - 1829 - gelang es von Liebig zum ersten Male, Hippursäure aus Pferdeharn zu isolieren.

Die Bedeutung der Hippursäure für den menschlichen Organismus erkannte Ure schon 12 Jahre nach ihrer Entdeckung: ein Kopplungsprodukt, vom Körper synthetisiert aus Benzoessäure und Glycin, mit Entgiftungsfunktion.

Die Ergebnisse von Tierversuchen und von Versuchen am Menschen ließen in der Folgezeit die Stellung der Hippursäure im Organismus erkennen. Ort und Vorgang der Synthese sowie individuelle physiologische Einflußgrößen auf die Ausscheidung wurden diskutiert. In letzter Zeit sind Nachforschungen über den Einfluß endogener und exogener Faktoren, wie beispielsweise Pharmaka, auf die Hippursäureausscheidung in der Vordergrund gerückt.

Zu diesen aktuellen Fragen liegen - selbst wenn man nur die Versuche am Menschen dahingehend untersucht - eine Vielzahl teils sich widersprechender Forschungsergebnisse vor. In ihrer Gesamtheit vermitteln sie von der Hippursäureausscheidung ein Bild, das noch durch weitere Untersuchungen einer Vervollständigung bedarf.

2. Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit sollen in drei Untersuchungsreihen Aussagen über die Hippursäureausscheidung beim Menschen unter verschiedenen Bedingungen gemacht werden:

In der ersten Versuchsreihe wurden zunächst die Normalwerte der Hippursäureausscheidung der Versuchsperson über einen Zeitraum von 16 Tagen ermittelt.

In der zweiten Versuchsreihe, die sich über einen Zeitraum von 9 Tagen erstreckte, wurde versucht exogene Faktoren, die für eine vermehrte Hippursäureausscheidung in Betracht kommen, soweit irgend möglich auszuschalten. Das Ziel war ein möglichst konstanter Hippursäurespiegel.

In der dritten Versuchsreihe (Zeitraum 6 Tage), in der die gleichen Bedingungen wie in der zweiten Versuchsreihe herrschten, wurde der Einfluß eines Pharmakons (in diesem Falle Persedon^R) auf die Ausscheidung der Hippursäure ermittelt. Ferner wurde geprüft, ob nach Persedonaufnahme vermehrt Benzoesäure im Harn zu finden ist.

Weiterhin wurde in dieser Arbeit eine Antwort auf die Frage gesucht, ob ein Tag-Nacht-Rhythmus für die Hippursäureausscheidung besteht.

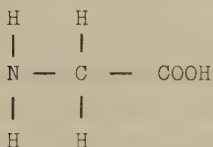
3. Hauptteil

3. 1. Erster Teil

Theoretische Vorbemerkungen über die
Hippursäure

3. 1. 1. Komponenten

3. 1. 1. 1. Glykokoll (Glycin)



Glykokoll, welches die Organe zur Entgiftung von Benzoe-
säure beanspruchen, ist eine nicht essentielle Aminosäure,
die in geringer Konzentration frei im Blut, in den Ge-
weben und Organen vorkommt. Sie kann vom Organismus aus
Zwischenprodukten des Kohlehydratstoffwechsels und des
Eiweißstoffwechsels synthetisiert oder durch Hydrolyse
aus gespeicherten Proteinen gewonnen werden (STRUWE 1953,
GARFINKEL und LAJTHA 1963, LOWE und WILLIAMS 1965 (b),
FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1967).

3. 1. 1. 2.

Benzoessäure



Benzoessäure

Für die Herkunft der Benzoessäure bestehen immer noch keine sicher bewiesenen Vorstellungen. Wahrscheinlich gelangt Benzoessäure über eine nicht aromatische Vorstufe, die Chinasäure, in den Organismus. Zwei Annahmen über die Herkunft stehen im Vordergrund.

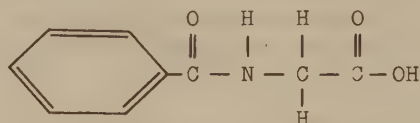
Einmal die Voraussetzung, die pflanzliche Nahrung enthalte bereits Benzoessäure, bzw. Chinasäure, und andererseits die Vermutung, ringförmige Aminosäuren aus dem Eiweiß kämen als Muttersubstanzen in Betracht. Außerdem wird Benzoessäure mit Speisen aufgenommen, die mit Benzoessäure oder Parahydroxybenzoessäure konserviert sind (DERACHE et GOURDON 1963, MÖLLER 1961, VAN SUMERE 1969).

Benzoessäure stellt ein Stoffwechselprodukt dar, das nicht weiter abgebaut werden kann. Fäulnisvorgänge im Darm (STRUWE 1953), fermentative Prozesse (VOLLGRAFF 1967) und der Eiweiß-Stoffwechsel liefern kleinere Mengen Benzoessäure (BERNHARD 1955, LANG 1960, VOLLGRAFF 1967). In höheren Dosen ist Benzoessäure toxisch, sie wird nicht gespeichert (LANG 1960), normalerweise rasch resorbiert (SCHANKER 1958, VOGEL 1966), durch Konjugation mit Glykokoll entgiftet und als Hippursäure ausgeschieden.

Über die toxische Dosis beim Menschen werden unterschiedliche Angaben gemacht: sie liegen im Bereich von 5,7 g bis 33 g Benzoesäure.

3. 1. 2. Kopplung von Glycin und Benzoesäure

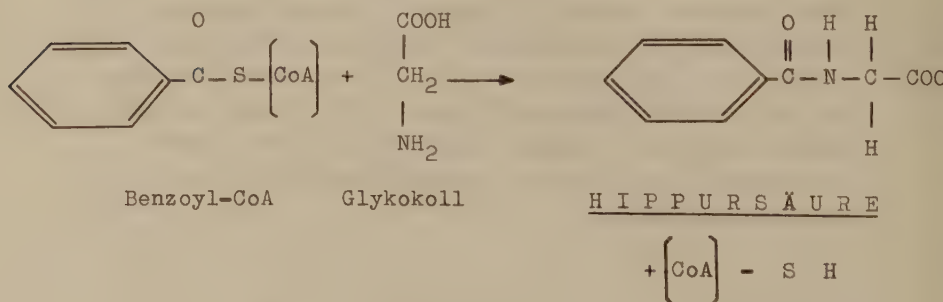
Durch die Kopplung von Glycin und Benzoesäure entsteht eine säureamidartige Verbindung - die Hippursäure.



H i p p u r s ä u r e

Dabei handelt es sich um einen O_2 -verbrauchenden, fermentativen Vorgang, der endotherm abläuft (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1954).

Untersuchungen ergaben, daß diese Synthese vom Coenzym A abhängig ist (CHANTRENNE 1951). Benzoyl-Coenzym A reagiert mit der Aminogruppe des Glykokolls unter Bildung von Hippursäure:



Die dazu nötige Energie wird aus dem oxydativen Abbau der Brenztraubensäure gewonnen, in Form von ATP gebunden, gespeichert und bei Bedarf durch Spaltung freigesetzt. Auf diese Weise kann sie auf das System, welches die Kopplung vollzieht, übertragen werden (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956, ANONYMUS 1968).

3. 1. 3. Syntheseort

Hippursäure ist ein normaler Bestandteil des Harns von Menschen und vielen Tieren. An Rattenversuchen wurde von COHEN und Mc GILVERY (1946) nachgewiesen, daß ausschließlich Niere und Leber Glykokoll und p- Amino-benzoesäure in p- Aminohippursäure umgewandelt wird, wobei die Niere eine 2,5 bis 3 mal größere Aktivität als die Leber aufweist. Beim Menschen gilt es als gesichert, daß Hippursäure in der Niere synthetisiert wird - wahrscheinlich auch in der Leber - (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, DESPOPULUS 1966). Die Beteiligung der Leber am Synthesevorgang ist ziemlich sicher - Mitochondrien werden als verantwortliche Zellstruktur angenommen (STRUWE 1953, LANG 1960, LA DOU 1962, JOHANNSEN 1962, VOLLGRAFF 1967). Für die Leber als Syntheseort spricht, daß hier auch der biologische Prozess der Atmungskette abläuft. Er gilt als Energiespender für die Kopplung von Glycin und Benzoessäure.

Es steht fest, daß die Leber als einziges Organ Entgiftungsprozesse unabhängig durchführt, während die Niere auf die Glykokollzufuhr durch die Leber angewiesen ist.

3. 1. 4. Chemische und physikalische Eigenschaften
der Hippursäure

Die Hippursäure ($\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$) weist folgende Eigenschaften auf:

Molekulargewicht: 179,17
Schmelzpunkt: 187,5° C
Dichte: 1,371 bei 20° C, bez.
auf Wasser von 4° C
Brechungsindex: $n_D = 1,535$
D = gelbe Na- Linie

Löslichkeit:

in heißem Wasser: leicht löslich
in heißem Alkohol: löslich
in kaltem Wasser: wenig löslich
in kaltem Alkohol: wenig löslich
in Benzol, Petrol-
äther, Schwefelkohlen-
stoff: unlöslich

es lösen sich in: 100 ml Chloroform 0,11 g Hippursäure
100 ml Äther 0,25 g Hippursäure
100 ml Wasser 0,35 g Hippursäure
(20° C)

Salze:

Ag-, Cu-, Pb-Salze in H_2O schwer löslich
Fe III - Salze unlöslich

(RAUEN 1956, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, HALLMANN
1966, RÖMPPL 1966, TEUCHY u. VAN SUMMERE 1969, WEISS 1970).

3. 1. 5. Hippursäure und Benzoylglucuronid

Der Organismus kann bis zu einer gewissen Grenze unphysiologisch hohe Benzoesäuremengen entgiften (STRUWE 1953).

Verschiedene Autoren sprechen von 90 bis 95 % Hippursäure-entgifteter Benzoesäure (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1957, La DOU 1952). 1970 wiesen BRIDGES und seine Mitarbeiter durch Tracing mit 14 -markierter Benzoesäure nach, daß pro 1 kg Körpergewicht 1 mg Benzoesäure in 12 Stunden zu 100 % in Hippursäure umgewandelt wird. Da diese Versuche aber nur an zwei Testpersonen durchgeführt wurden, können sie nicht als allgemein gültig ausgelegt werden. Andererseits stellten BRIDGES und seine Mitarbeiter im Tierversuch fest, daß bei hohen Gaben von Benzoesäure - Glucuronid sowie freie Benzoesäure ausgeschieden wurden.

In Versuchen am Menschen ermittelte SCHACHTER (1957) - nach Natriumbenzoatgaben von 1 g bis 10 g per os - , daß die Benzoesäure-Glucuronid-Verbindung bei der Gesamtausscheidung einen prozentualen Anstieg von 0,4 % auf 3,0 % zu verzeichnen hatte.

SCHMIDT hat 1956 unter Mitwirkung von WALZ, DEISEL und BURGDORF nach therapeutischer Adalinaufnahme Harnuntersuchungen durchgeführt. SCHMIDT kam zu dem Gesamtergebnis, daß nach Adalinaufnahme im Harn deutlich vermehrt Benzoesäure zu finden ist. Nach seinen Angaben kommt freie Benzoesäure im Urin in stark wechselnden Mengen vor!

Ebenso glaubt er, daß nach erstmaliger Aufnahme von Persedon, Barbituraten, verschiedenen Pyrazolonderivaten u. ä. ebenfalls vermehrt Benzoesäure im Harn zu finden sei.

Bei den Untersuchungen hatte eine Versuchsperson an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 6 g Adalin eingenommen. Der gesammelte Tagesharn wurde angesäuert (mit Salzsäure), mittels Äther extrahiert und der Äther durch Warmluft verjagt. Die Rückstände wurden mit geglühtem Natriumsulfat vermengt und im Vakuum sublimiert. Dabei wurde eine Substanz isoliert, die nur in der Harnextraktion nach Adalinaufnahme gefunden wurde und die sich als

α -Äthyl α -Oxybuttersäure identifizieren ließ. Es stellte sich heraus, daß die gleichzeitig ausgeschiedene Benzoesäuremenge im Harn um so geringer war, je mehr von dieser Substanz gefunden wurde.

Im Widerspruch dazu stehen die Untersuchungen von ZIENER (1971), der in frischen Harnproben keine Benzoesäure nachweisen konnte.

Folgende Verfahren wurden von ihm angewandt:

UV - Spektroskopie

IR - Spektroskopie

Dünnschichtchromatographie

Die Chromatographie wurde auf Woelm-F-Platten durchgeführt mit einem speziell dafür entwickelten Laufmittel

bestehend aus:

80 ml Chloroform
20 ml Cyclohexan
10 ml Eisessig

Mit dieser Methode ist es möglich, Hippursäure und Benzoesäure deutlich zu trennen aufgrund ihrer sehr verschiedenen Rf- Werte (Hippursäure 0,22; Benzoesäure 0,79). Lediglich in altem nicht sofort angesäuertem Harn konnte ZIENER (1971) Benzoesäure nachweisen: Vermutlich ist sie das Produkt der Hippuricase - eines Enzyms -, welches Hippursäure in Benzoesäure und Glycin umwandelt (FLASCHENTRÄGER 1951).

3. 1. 6. Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen

Verschiedene Autoren geben Werte über die tägliche Hippursäureausscheidung an, die erheblich voneinander differieren:

	<u>Tagesmittelwert</u>
RÖMER und Mitarbeiter (1933)	0,1 - 1,0 g
LANG und LEHNARTZ (1953)	0,7 g
STEIN und Mitarbeiter (1954)	1,0 - 2,5 g
FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ (1957)	0,7 g
VAN SUMERE und Mitarbeiter (1969)	0,392 g

<u>Durchschnitt</u>			
CAMIEN u. Mitarbeiter	(1959)		3,3 M/ml
PAGNATTO u. Mitarbeiter	(1967)		0,8 g/l
IKEDA u. OHTSUJI	(1969)	männlich	301 mg/l
		weiblich	398 mg/l

Die Angaben über die Maximalausscheidung unter normalen physiologischen Verhältnissen sind dagegen ziemlich einheitlich:

Maximalausscheidung (physiol.) = 1 g/lie

Als maximal mögliche Hippursäureausscheidung unter unphysiologischen Bedingungen wird der Wert von 1 g pro Stunde angegeben (SCHACHTER 1967).

3. 1. 7. Tag- und Nachtrhythmus

Über einen "Wach-Schlaf-Rhythmus", der vielleicht in einer bestimmten Korrelation zur ausgeschiedenen Hippursäuremenge steht, liegen bisher nur sehr wenige Angaben vor.

Auch gibt es nur wenige Veröffentlichungen über ein alternierendes Detoxikationsvermögen von Leber und Niere im Sinne eines "Tag-Nacht-Rhythmus", was sich in unterschiedlichen Hippursäurewerten widerspiegeln könnte.

GEORGI beschrieb 1950 einen 24- stündigen Rhythmus der Entgiftungsfähigkeit, wobei zwischen 23.00 Uhr und 3.00 Uhr die Hippursäureausscheidung erniedrigt war. Er stellte bei klinisch gesunden Menschen signifikante Unterschiede zwischen Tag- und Nachtwerten fest: Ein

"Funktionsrhythmus des Entgiftungsvermögens", dessen Auftreten bis heute noch nicht geklärt werden kann. Da diese Ergebnisse jedoch nur bei relativ wenigen Probanden festgestellt wurden, können sie nicht als allgemein gültig betrachtet werden.

3. 1. 8. 1. Exogene Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen können

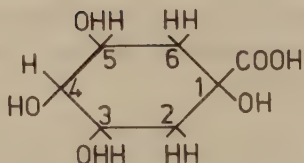
Bei den exogenen Faktoren sind an erster Stelle die Nahrungsmittel zu nennen, welche auf die Hippursäureausscheidung Einfluß haben. Man unterteilt sie danach, ob bei ihnen der Vorläufer für die Hippursäurevermehrung bekannt oder unbekannt ist.

Jede dieser beiden Gruppen läßt sich wieder danach differenzieren, ob sie beim Abbau im Stoffwechsel Benzoesäure oder Glycin liefert.

Chinasäure (1.3.4.5. - Tetrahydroxy - Cyclohexan - Carbonsäure - 1) ist eine in der Natur sehr weit verbreitete Pflanzensäure, die hauptsächlich in Kernfrüchten, Gemüse und Beeren, aber auch in den Kaffeebohnen und vielen Pflanzenblättern vorkommt.

Für eine Aromatisierung der Chinasäure im menschlichen Körper konnten BEER, DICKENS und PEARSON (1951) den Beweis erbringen. Aus diesem Grund wird auch die Chinasäure als Hauptlieferant für die Hippursäure angesehen.

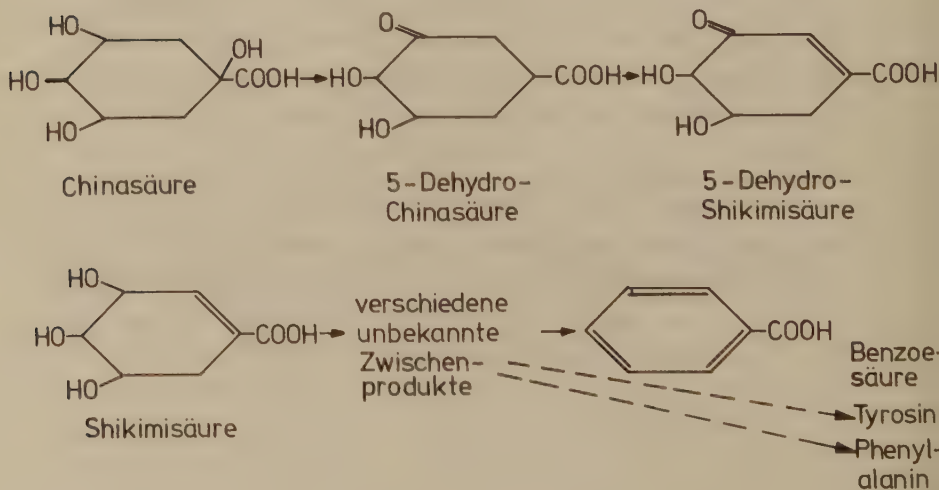
Summenformel: $C_6H_7(OH)_4COOH$



Chinasäure

Durch Aromatisierung und Dehydrierung wird Chinasäure in Benzoesäure umgewandelt und nach erfolgter Koppelung mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden (BERNHARD, VULLEUMIER, BRUBACHER 1955).

Für die Aromatisierung im menschlichen Organismus kommen Darmbakterien in Betracht (BODEL und Mitarb. 1959, WILLIAMS 1959, BRIDGES und Mitarb. 1970), wobei folgender Reaktionsweg vermutet wird:



(WILLIAMS 1959, ADAMSON und Mitarb. 1970)

COTRAN und Mitarb. konnten 1960 anhand von Untersuchungen am Menschen nachweisen, daß nach Verabreichung von Neomycin in einer Dosis, die eine Vermehrung der Darmbakterienflora bei der Versuchsperson unmöglich machte, der durch Chinasäuregaben zuvor erzielte Hippursäurespiegel rapide auf das Niveau des Kontrollwertes (Leerversuch ohne Chinasäure) oder noch tiefer absank, obwohl weiterhin Chinasäure gegeben wurde. COTRAN zog daraus den Schluß, daß die Aromatisierung der Chinasäure durch den Ausfall der intestinalen Bakterien - aufgrund der Neomycingaben - unterblieb, was sich wiederum in einem Abfall des Hippursäurespiegels bemerkbar machte. Diese Ergebnisse konnten auch von anderen Autoren bestätigt werden (ASATOOR 1965, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966).

Eine Steigerung der Hippursäuresynthese konnte ebenso bei einer eiweißreichen Ernährung festgestellt werden, besonders bei der Aufnahme von glycinreichen Proteinen wie Elastin und Gelantine (STRUWE 1952, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956).

Neben den verschiedenen Nahrungsmitteln spielen auch chemische Stoffe eine Rolle, wobei ihnen im allgemeinen eine größere experimentelle als praktische Bedeutung zukommt. Ihr Einfluß auf die Hippursäuresynthese bzw.-ausscheidung ist noch nicht vollständig geklärt. Ebenso bedarf es noch weiterer klärender Untersuchungen in wie weit Pharmaka organische Stoffwechselvorgänge beein-

flussen können. LA DOU und Mitarb. (1962), JOHANNSEN und Mitarb. (1962), VOLLGRAFF (1967) u. a. fordern bei der Durchführung des Quick-Tests vor Beginn der Untersuchung unbedingt ein mehrtägiges freies Intervall, da sie erhebliche Einflüsse von dieser Seite her vermuten, die sich nicht nur auf die allgemein bekannte, die Ausscheidung von Hippursäurederivaten fördernde Wirkung der Salicylsäurepräparate beschränken. Die Salicylsäure wird vom menschlichen Organismus teils unverändert, teils als Gentisinsäure und Glucuronid oder mit Glykokoll gepaart als Salicylursäure ausgeschieden, wobei die Ausscheidung dieser Metaboliten im Urin mit steigender Dosierung zunimmt, bei einem weiteren Anstieg der Salicylatdosis aber eine relative Verminderung der Ausscheidung von Salicylursäure festzustellen ist. Ohne Einfluß bleibt dabei allerdings eine gleichzeitige Gabe von Glykokoll, obwohl beim Menschen die Verfügbarkeit von Glykokoll begrenzend auf die Bildung von Salicylsäure wirkt.

3. 1. 8. 2. Endogene Faktoren

Außer den aufgeführten exogenen Faktoren können auch endogene Faktoren zu Funktionsstörungen im menschlichen Organismus und somit zu Veränderungen bei der Hippursäureausscheidung führen. Dazu gehören Stoffwechselerkrankungen, Parenchymschäden, Resorptionsstörungen

sowie Allgemeinerkrankungen, die direkt und indirekt auf Leber und Niere einwirken und somit auf die Hippursäureausscheidung einen Einfluß haben.

Veränderte Hippursäurewerte im Urin können bei fast allen Formen von Erkrankungen auftreten, zu denen Leber und Niere in Beziehung stehen, denn diese beiden Organe sind bekanntlich für die Mobilisation des Glykokolls, für die Paarung und die Synthese der Hippursäure verantwortlich.

Daher ist es auch verständlich, daß bei einer Versuchsperson, die die "normalen" Hippursäurewerte ermitteln soll, diese Faktoren vollständig ausgeschaltet sein müssen, da sonst völlig falsche Untersuchungsergebnisse erzielt werden. Insbesondere darf ein Proband folgende Krankheiten nicht aufweisen:

Leber- und Nierenschäden	(STRUWE 1953, FLASCHEN- TRÄGER und LEHNARTZ 1957 und 1966, JOHANN- SEN und Mitarb. 1962)
Anämie (speziell: perniziöse Anämie)	(STRUWE 1953)
lipophile Dystrophie	(STRUWE 1953)
Hyperthyreodismus	(STRUWE 1953, FLASCHEN- TRÄGER und LEHNARTZ 1956, VAN SUMERE und Mitarb. 1969)

multiple Sklerose
Schizophrenie

(VOLLGRAFF 1967)
(GEORGI 1950, STRUWE
1956)

3. 1. 3. 3. Psychische Faktoren

Außer den eben angeführten Faktoren, die die "normalen" Hippursäurewerte bei einer Versuchsperson beeinflussen können, ist es auch möglich, daß psychische Faktoren dabei eine Rolle spielen und somit die Hippursäureausscheidung verändern können.

PERSKY und Mitarbeiter (1950) konnten anhand von Versuchsergebnissen nachweisen, daß beträchtliche Unterschiede in der ausgeschiedenen Hippursäuremenge zwischen ängstlichen und nicht ängstlichen Versuchspersonen bestehen. Grundsätzlich konnte aufgezeigt werden, daß bei furchtsamen Personen die Hippursäuremengen im Urin höhere Werte gegenüber den weniger ängstlichen erreichten (LA DOU und Mitarb. 1962, GEORGI 1950).

3. 2. Zweiter Teil
 Eigene Untersuchungen

3. 2. 1. Vorbereitungen der Versuche

3. 2. 1. 1. Auswahl der Versuchsperson

Der Proband durfte also nicht leicht erregbar sein; außerdem durfte er an keiner der unter 3.1.8.2. "Endogene Faktoren" aufgeführten Krankheiten leiden, denn dies hätte keine "normalen" Hippursäurewerte geliefert.

Der Autor (Alter 24 Jahre, Körpergewicht 60 kg, Größe 172 cm) erfüllte diese Bedingungen.

3. 2. 1. 2. Versuchstechnik

Um zu gewährleisten, daß die Hippuricase ausgeschaltet wird, ist frischer Urin sofort mit 20 %iger Weinsäure auf pH 2 - 3 anzusäuern und zu kühlen (FLASCHENTRÄGER 1951).

Von jeder gekühlten Harnportion werden je 25 ml dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Dieser Ätherextrakt, mit 2 bis 3 Teelöffel Natriumsulfat entwässert, wird filtriert und im Wasserbad vorsichtig abgedampft, bis ein rötlich-brauner Rückstand im Gefäß zurückbleibt.

Nach Abkühlung dieses Gefäßes wird der Extrakt Rückstand

in 1 ml Alkohol gelöst. Von dieser Lösung werden 0,04 ml auf eine Woelm-Rapid DC - F 254/366 Kieselgel-Platte aufgetragen und eingetrocknet. Die Platte wird in ein Laufmittelgemisch, bestehend aus 80 ml Chloroform, 20 ml Cyclohexan und 10 ml Eisessig (ZIENER 1971), gestellt. Nach etwa 90 bis 120 Minuten hat die Lösungsmittelfront eine Strecke von ca. 18 - 19 cm auf der Kieselgel-Platte zurückgelegt, wobei das am unteren Rand aufgetragene Stoffgemisch in seine einzelnen Bestandteile getrennt wurde, die nach Entwicklung der Platte als voneinander getrennte Flecken mittels UV- Licht sichtbar gemacht werden können.

Das Verhältnis der Wanderstrecke der Substanz vom Aufgabepunkt zur Wanderstrecke der Lösungsmittelfront bezeichnet man als Rf-Wert. Er hängt ab von verschiedenen Variablen, wie Temperatur, Zusammensetzung der stationären Phase (Kieselgel) und der beweglichen Phase (Lösungsmittel).

Um unter UV- Licht die Hippursäure und eventuell vorhandene Benzoessäure eindeutig identifizieren zu können, wurde vor Einstellen der Platte in das Lösungsmittel neben dem zu untersuchenden Stoffgemisch je ein Tropfen reiner in Alkohol gelöster Hippursäure bzw. Benzoesäure aufgetragen, die ebenfalls - wie das Stoffgemisch bzw. dessen einzelne Substanzen - auf der Kieselgelplatte nach oben wandern und deren Steighöhe zur Identifizierung der Hippursäure und Benzoessäure aus

dem Stoffgemisch herangezogen werden kann. Sodann erfolgt, noch unter UV-Licht, das Markieren der Flecken, Abkratzen und Lösen der Substanz in 5 ml Boratpuffer (pH 9,82). Nach ca. 15 Minuten wird die Lösung bei 1200 U/min 5 Minuten lang zentrifugiert.

1. Messung: Von der klaren überstehenden Flüssigkeit wird mit einer Pipette vorsichtig 1 ml entnommen und in eine Quarzküvette gegeben. Der Inhalt dieser Küvette wird im Vergleich zu einer mit Boratpuffer gefüllten Küvette zur ersten Messung herangezogen. Die vom Spektralphotometer aufgezeichnete Kurve hat ihr Maximum bei 225 nm, ihr Minimum bei 212 nm. Bei einer bei hohen Konzentrationen nötigen Verdünnung mit Boratpuffer wird der Verdünnungsfaktor vermerkt, um später in die Berechnung einzugehen.
2. Messung: Man versetzt die in der Quarzküvette befindliche Flüssigkeit mit zwei kleinen Tropfen frischer konzentrierter Natronlauge, schüttelt gut durch und wartet mit dem Aufzeichnen der Kurve ab, bis die leicht getrübbte Flüssigkeit (nun ca. pH 14) wieder klar geworden ist (Schulter bei 227 nm).
3. Messung: Nach Zugabe von 5 bis 6 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zu der oben erwähnten Flüssigkeit erhält man einen pH-Wert von ca. 2, Messung wie unter 1. (Maximum bei 227 nm).

3. 2. 1. 3. Wiederfindungsversuch

Um die Brauchbarkeit des beschriebenen Verfahrens zu testen, wurden Wiederfindungsversuche mit Hippursäure durchgeführt.

25 ml einer Urinprobe mit bekanntem Hippursäuregehalt (a) werden mit einer genau bekannten Menge Hippursäure (b) versetzt und dem unter 3.2.1.2. beschriebenen Arbeitsgang unterworfen.

Von der nun gemessenen Hippursäuremenge (c) wird der bekannte Hippursäuregehalt (a) abgezogen. Die Abweichung von dem theoretischen Ergebnis $(c-a)=b$ gibt eine Aussage über die Genauigkeit des gewählten Verfahrens. In Tabelle 1 wird die "wiedergefundene" Hippursäuremenge $(c-a)$ in % von (b) ausgedrückt.

Tabelle 1: Wiederfindungsversuch mit Hippursäure

in 25 ml Urin ent- haltene Menge an Hippur- säure	zugegeb. Menge Hippur- säure	Ex- tink- tion d.BP ^x Kurve	Ver- dün- nung	Hippur- säure	Gesamt- menge Hippur- säure in 25 ml	wieder- gefundene Menge zu- gegeb.Hip- pursäure
(a)	(b)	$\lambda_{\max}$			(c)	
μg	μg	x 100		$\mu\text{g/ml}$	μg	in %
12075	7000	84	40	17,1	17100	71,8
9900	5000	77	35	15,7	13737	76,7
10500	10000	90	40	18,3	18300	78,0
18700	9000	93	55	18,9	25987	80,9
4475	5000	68	25	13,8	8625	83,0
10687	6000	89	35	18,1	15837	85,8
11775	7000	98	35	19,9	17412	80,5
29250	8000	87	80	17,7	35400	76,8
9050	4000	95	25	19,3	12062	75,3
10312	6000	85	35	17,3	15137	82,9
7500	5000	89	25	18,1	11312	76,2
8875	5000	83	30	16,9	12675	76,0

x) BP = Boratpuffer

Ergebnis: Im Mittel wurden 78,6 % der hinzugefügten Hippursäuremenge wiedergefunden.

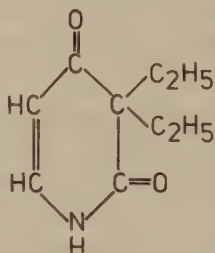
3. 1. 2. 4. Wahl des Pharmakons

Als Medikament wurde das Hypnotikum Persedon^R gewählt.

Summenformel: $C_9H_{13}O_2N$

Molekulargewicht: 167,202

Strukturformel:



Systematischer Name: 2,4 - Dioxo - 3,3 - diäthyl-
tetrahydropyridin

Beschreibung: Persedon^R ist ein farbloses schwach bitter schmeckendes Pulver, das in Wasser zu 2,5 %, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln und Öl ist.

Herstellung und Vertrieb: Hoffmann - La Roche AG

Indikationen: Leichte und mittelschwere Schlaflosigkeit; Einschlaf- und Wiedereinschlafstörungen.

Dosierung: 1 - 2 Tabletten (a 200 mg) 15 - 20 Minuten vor dem Schlafengehen.

Eigenschaften: Persedon^R wird rasch im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Ausscheidung im Harn beträgt nur wenige Prozent der eingenommenen Menge, im Mittel 4,1%, der Rest wird im Körper abgebaut. Die Ausscheidungsgeschwindigkeit zeigt ein Maximum in den ersten 3 - 6 Stunden. Die mittlere letale Dosis liegt beim Kaninchen bei 500 - 650 mg/kg Körpergewicht (PRIBILLA 1955).

3. 2. 2. Durchführung der Versuche

3. 2. 2. 1. Versuch mit Normalkost

Der Versuch mit Normalkost wurde durchgeführt, um die folgenden individuellen Normalwerte der Hippursäureausscheidung bei einer Versuchsperson festzustellen:

Hippursäuremenge je Einzelausscheidung

Hippursäuremenge je 100 ml Urin einer
Einzelausscheidung

Hippursäuremenge je Tag

Während der Durchführung des Versuchs, der sich über einen Zeitraum von 16 Tagen erstreckte, galten folgende Bedingungen:

- 1) mehrtägiges medikamentenfreies Intervall vor Versuchsbeginn

- 2) Ernährung durch Normalkost, wobei in einem Speiseplan Datum, Uhrzeit, Menge und Art der Speisen festgehalten wurden
- 3) Sammeln jeder einzelnen Urinausscheidung unter Festhalten von Datum, Uhrzeit und Menge
- 4) Sofortige Zugabe von 20 %iger Weinsäure mit schnellstmöglicher Aufbereitung des Urins; nur in Ausnahmefällen Kühlung bis zur Untersuchung
- 5) Keine Medikamenteinnahme während der Dauer der Versuche

3. 2. 2. 2. Diät - Versuch

In dieser Versuchsreihe, die sich über 9 Tage erstreckte, sollten durch eine bestimmte Diät alle exogen verursachten, d. h. durch Nahrungsmittel bedingten Schwankungen der **Hippursäureausscheidung** ausgeschaltet werden.

Dies konnte durch folgende Maßnahmen erreicht werden:

- 1) Auswahl der Nahrungsmittel (sie durften keine Chinasäure, Benzoesäure oder große Mengen von Glykokoll enthalten)
- 2) Regelmäßigkeit der Nahrungsaufnahme und nahezu identische Zusammensetzung der Nahrung

Daraus ergab sich für den Diätversuch folgender Speiseplan:

Frühstück (8 Uhr)	2 Brötchen mit Käse, 1 Ei.
Mittagessen (13 Uhr)	Kartoffeln mit Quark oder Nudeln mit Ei
Abendessen (20 Uhr)	2 - 3 Brote mit Quark- käse

Um eine möglichst konstante Urinausscheidung zu gewährleisten wurde

zum Frühstück 0,25 ltr. Mineralwasser
zum Mittagessen 0,33 ltr. Mineralwasser
zum Abendessen 0,25 ltr. Mineralwasser

getrunken.

Für den Diätversuch galten die Bedingungen des Leerversuchs (außer Punkt 2).

3. 2. 2. 3. Versuch mit Persedon^R

In dem über 6 Tage unter Diätbedingungen durchgeführten Versuch sollte ermittelt werden, ob nach Einnahme von Persedon^R

- 1) Benzoesäure im Harn zu finden ist,
- 2) eine Änderung der Hippursäureausscheidung stattfindet.

Ablauf: Morgens um 8 Uhr wurden 2 Tabletten Persedon^R (400 mg Reinsubstanz) eingenommen. Eine über mehrere Stunden dauernde leichte Somnolenz wurde in Kauf genommen. Während und nach Tabletteneinnahme wurde die Versuchsperson überwacht, um Fehler und Unfälle auszuschließen.

3. 3. Dritter Teil

Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse

In den folgenden drei Tabellen sind alle beim Leerversuch, beim Versuch mit Diätkost und beim Versuch mit Persedon^R gemessenen und errechneten Werte zusammengestellt. Bei der Nummerierung der Urinproben steht der Buchstabe f für die Urinprobe vom Morgen, m für die Urinprobe vom Mittag und a für die Urinprobe vom Abend.

BP = Boratpuffer.

Tabelle 2: Versuch mit Normalkost

Urin- probe	Extink- tion der BP-Kurve	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure	Urin- menge	Hippursäure je Probe		Tages- menge Hippur- säure
Nr.	Max x100		/ug/ml	ml	mg%	mg ges	mg
1a	88	10	17,9	430	17,9	76,9	163,3
2f	71	20	14,4	300	28,8	86,4	
2m	79	7,5	16,1	350	12,1	42,3	235,8
2a	60	7,5	12,2	480	9,1	44,2	
3f	89	25	18,1	330	45,2	149,3	
3a	29	25	5,9	460	14,7	120,8	218,0
4f	75	20	15,2	320	30,4	97,2	
4a	86	7,5	17,5	520	13,1	68,1	374,0
5f	79	50	16,1	330	80,5	305,9	
5a	85	15	17,3	510	25,9	132,5	167,3
6f	41	12,5	8,3	340	10,4	35,3	
6a	33	15	6,7	580	10,0	58,0	113,9
7f	40	15	8,1	460	12,1	55,9	
7a	56	15	11,4	490	17,1	83,8	146,8
8f	62	20	12,6	250	25,2	63,0	
8a	62	15	12,6	590	18,9	111,5	190,3
9f	72	20	14,6	270	29,2	78,8	
9a	79	30	16,1	550	48,3	265,6	404,2
10f	65	30	13,2	350	39,6	138,6	
10a	69	30	14,0	520	42,0	218,4	368,0
11f	92	40	18,7	230	74,8	149,6	
11a	83	10	17,9	630	17,9	112,7	224,2
12f	84	25	17,1	250	42,7	111,2	
12a	77	30	15,7	640	47,1	301,4	629,0
13f	96	60	19,5	230	117,0	327,6	
13a	89	20	18,1	480	36,2	173,7	272,7
14f	83	25	16,9	240	41,2	99,0	
14a	74	20	15,0	580	30,0	174,0	276,9
15f	70	25	14,2	290	35,5	102,9	
15a	71	40	14,4	520	57,6	299,5	390,8
16f	80	20	16,3	280	32,6	91,3	
16a	77	30	15,7	750	47,1	353,3	475,5
17f	80	25	16,3	300	40,7	122,2	

Tabelle 3: Diätversuch

Urin- probe	Extink- tion der BP-Kurve	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure	Urin- menge	Hippursäure je Probe		Tages- menge Hippur- säure
Nr.	x max 100		/ug/ml	ml	mg%	mg ges	mg
17a	37	20	7,5	400	15,0	60,0	98,5
18f	46	15	9,3	275	14,0	38,5	
13a	65	10	13,2	590	13,2	77,9	121,8
19f	94	10	19,1	230	19,1	43,9	
19a	70	10	14,2	580	14,2	32,4	122,2
20f	89	10	18,1	220	18,1	39,8	
20a	70	7,5	14,2	660	10,6	69,9	112,1
21f	65	10	13,2	320	13,2	42,2	
21a	75	7,5	17,3	550	12,9	71,4	107,4
22f	71	10	14,4	250	14,4	36,0	
22a	71	7,5	14,4	630	10,8	68,0	107,1
23f	80	10	16,3	250	16,3	39,1	
23a	37	7,5	17,7	580	13,3	77,0	109,2
24f	73	7,5	14,8	290	11,1	32,2	
24a	48	10	9,7	680	9,7	65,0	104,0
25f	64	10	13,0	300	13,0	39,0	
25a	83	7,5	16,9	590	12,6	74,8	109,9
26f	82	10	16,7	210	16,7	35,1	

Tabelle 4: Versuch mit Persedon^R

Urin- probe	Extink- tion der BP-Kurve	Verdünnungs- faktor	Hippur- säure	Urin- menge	Hippursäure je Probe	Tages- menge Hippur- säure
Nr.	$\lambda_{\max}$ x 100		$\mu\text{g/ml}$	ml	mg%	mg ges
26a	75	7,5	15,2	475	11,4	54,2
27f	79	15	16,1	240	24,1	57,9
27a	75	7,5	15,2	590	11,4	67,3
28f	57	10	11,6	320	11,6	37,1
28a	59	10	12,0	570	12,0	68,4
29f	91	10	18,5	240	18,5	44,4
29a	74	7,5	15,0	610	11,3	68,6
30f	68	10	13,8	310	13,8	42,8
30a	80	7,5	16,3	580	12,2	71,1
01f	86	10	17,5	220	17,5	38,5
01a	81	7,5	16,5	580	12,4	71,8
02f	84	10	17,1	240	17,1	41,0

Tabelle 5: Übergang auf Normalkost
(zählt zum Leerversuch)

Urin- probe	Extink- tion der BP-Kurve	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure	Urin- menge	Hippursäure je Portion		Tages- menge Hippu- säure
Nr.	λ_{max} x 100		$\mu\text{g/ml}$	ml	mg %	mg ges	mg
02a	46	25	9,3	600	23,5	139,5	
03f	72	55	14,6	310	80,3	248,9	388,4
03a	86	15	17,5	730	26,3	191,6	
04f	73	20	14,8	230	29,6	82,9	274,5
04a	79	20	16,1	530	32,2	186,8	
05f	70	30	14,2	370	42,6	157,6	344,4
05a	64	15	13,0	710	19,5	138,4	
06f	93	30	13,9	280	56,7	153,8	297,2
06a	70	10	14,2	600	14,2	85,2	
07f	30	20	16,3	320	32,6	104,3	189,5

In den folgenden Abbildungen 1-6 werden die in den
Tabellen 1-5 angegebenen Werte graphisch dargestellt.

Abbildung 1 Normalkost: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin

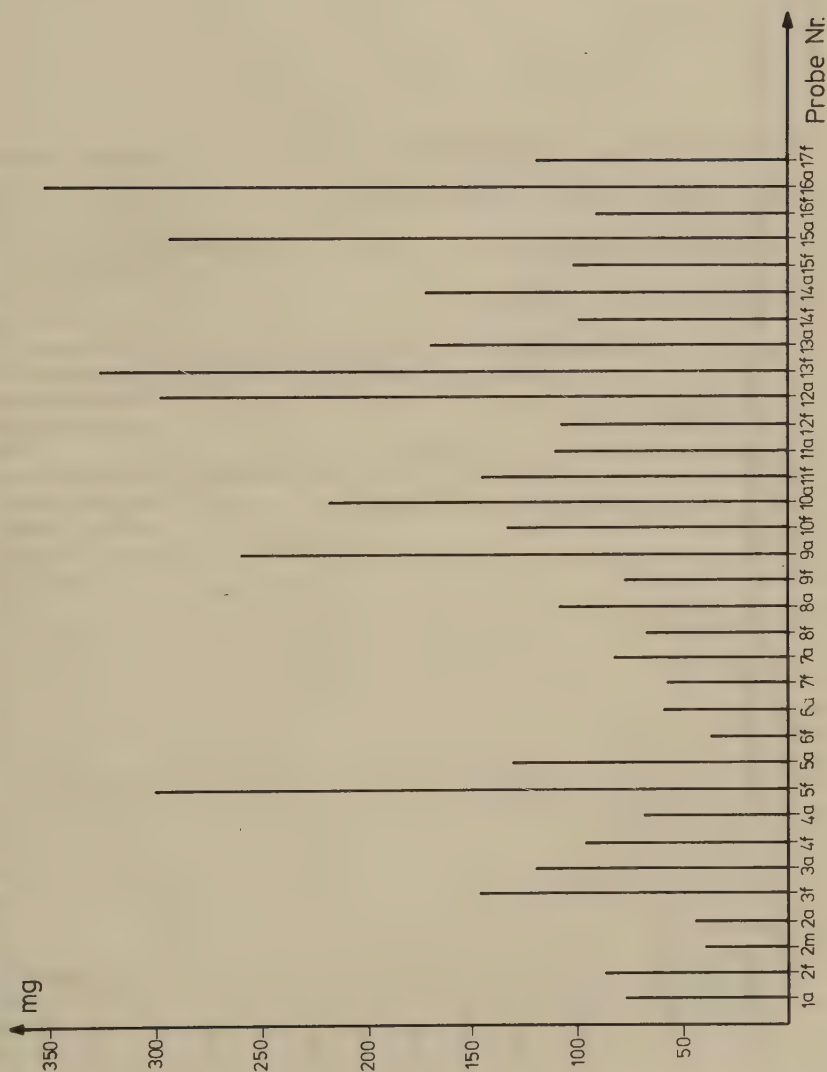


Abbildung 2

Normalwert: Hippursäurekonzentration (mg/100 ml) je Portion Urin

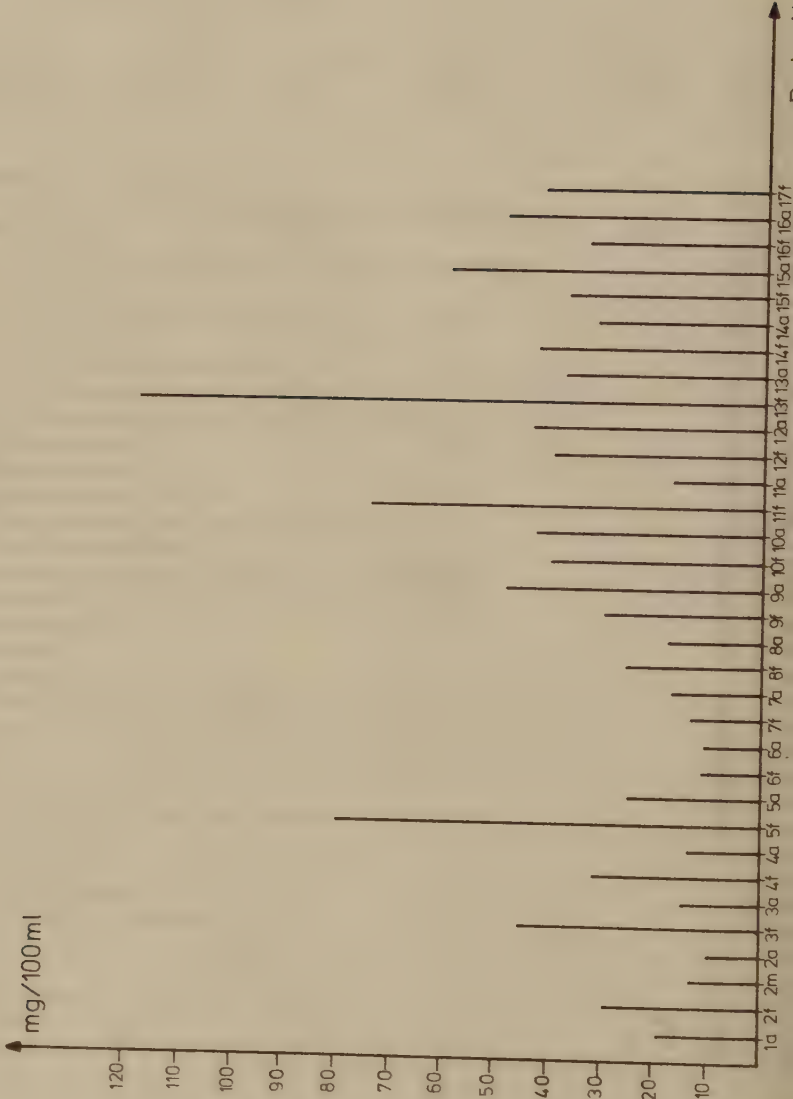


Abbildung 3 Normalkost: Hippursäuremenge (mg) pro Tag

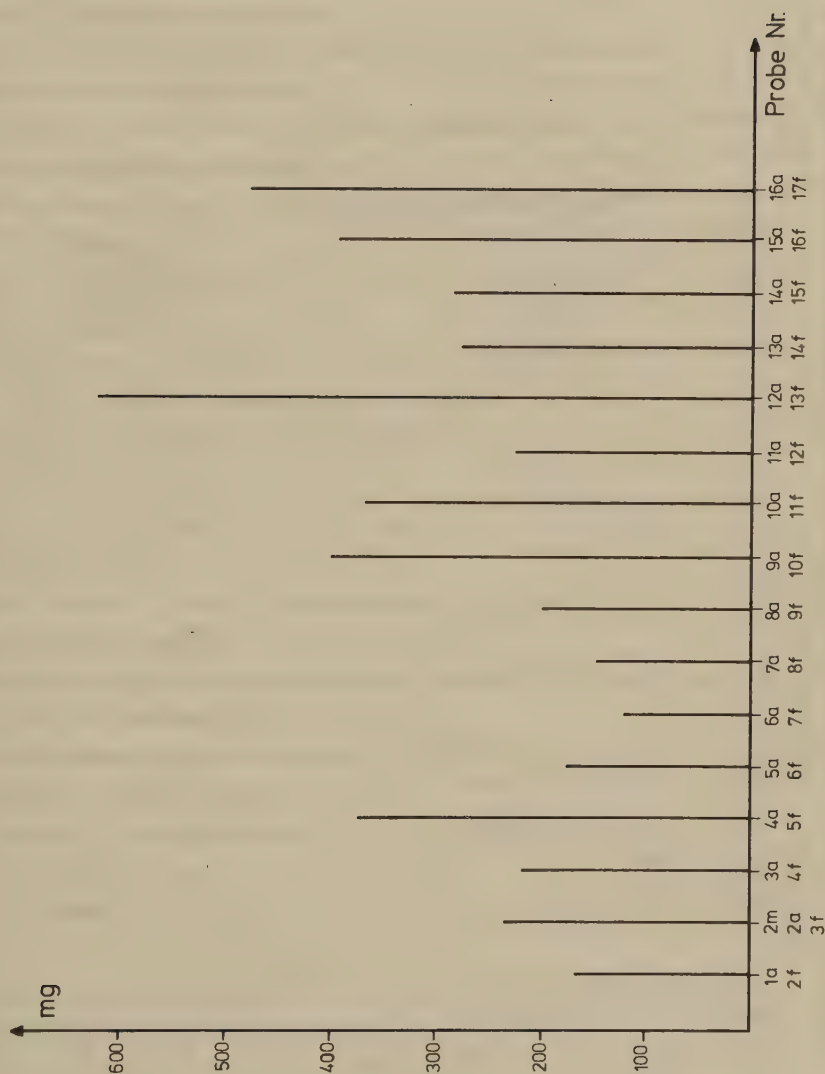
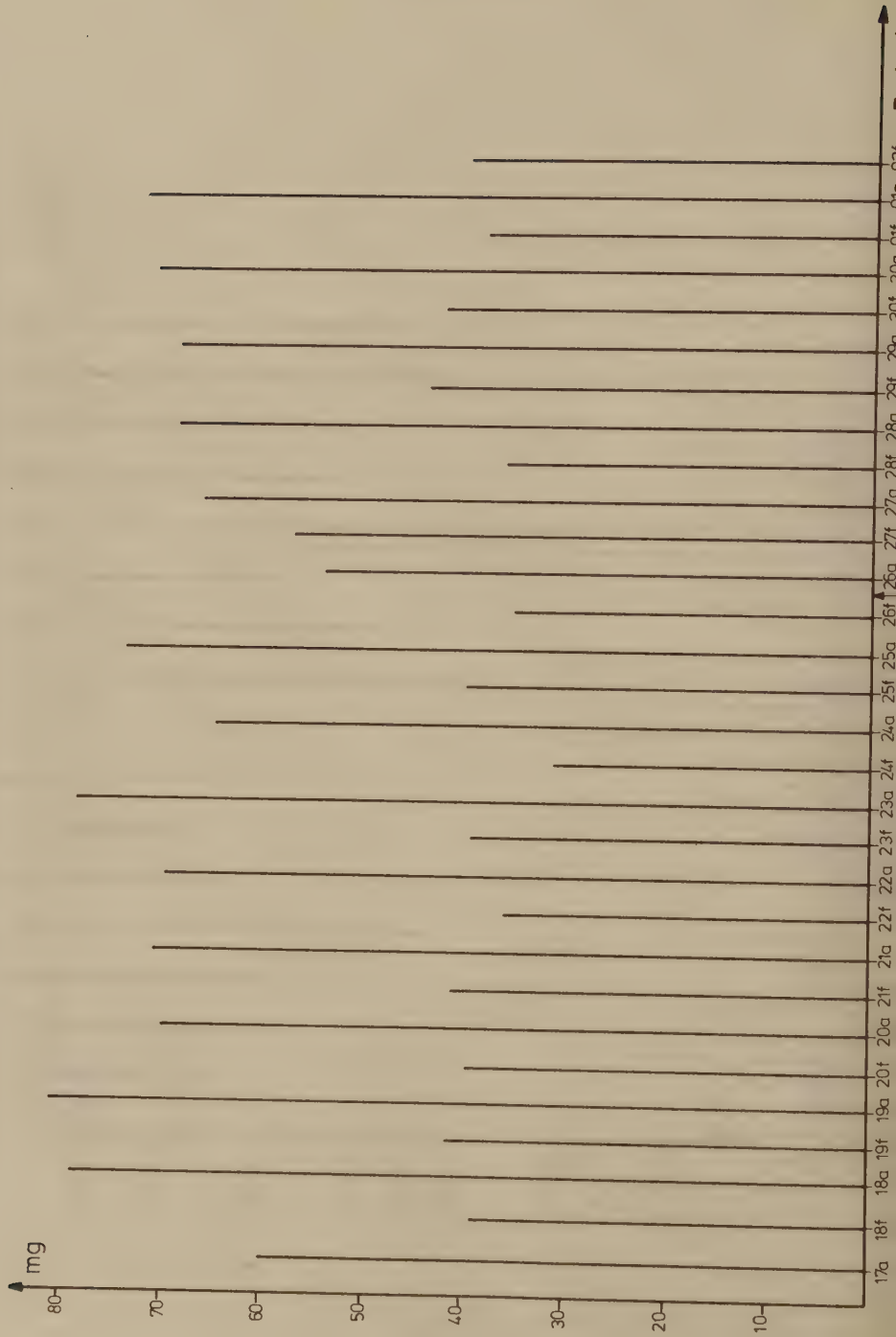


Abbildung 4 · Diät- und Persedon^R-Versuch: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin



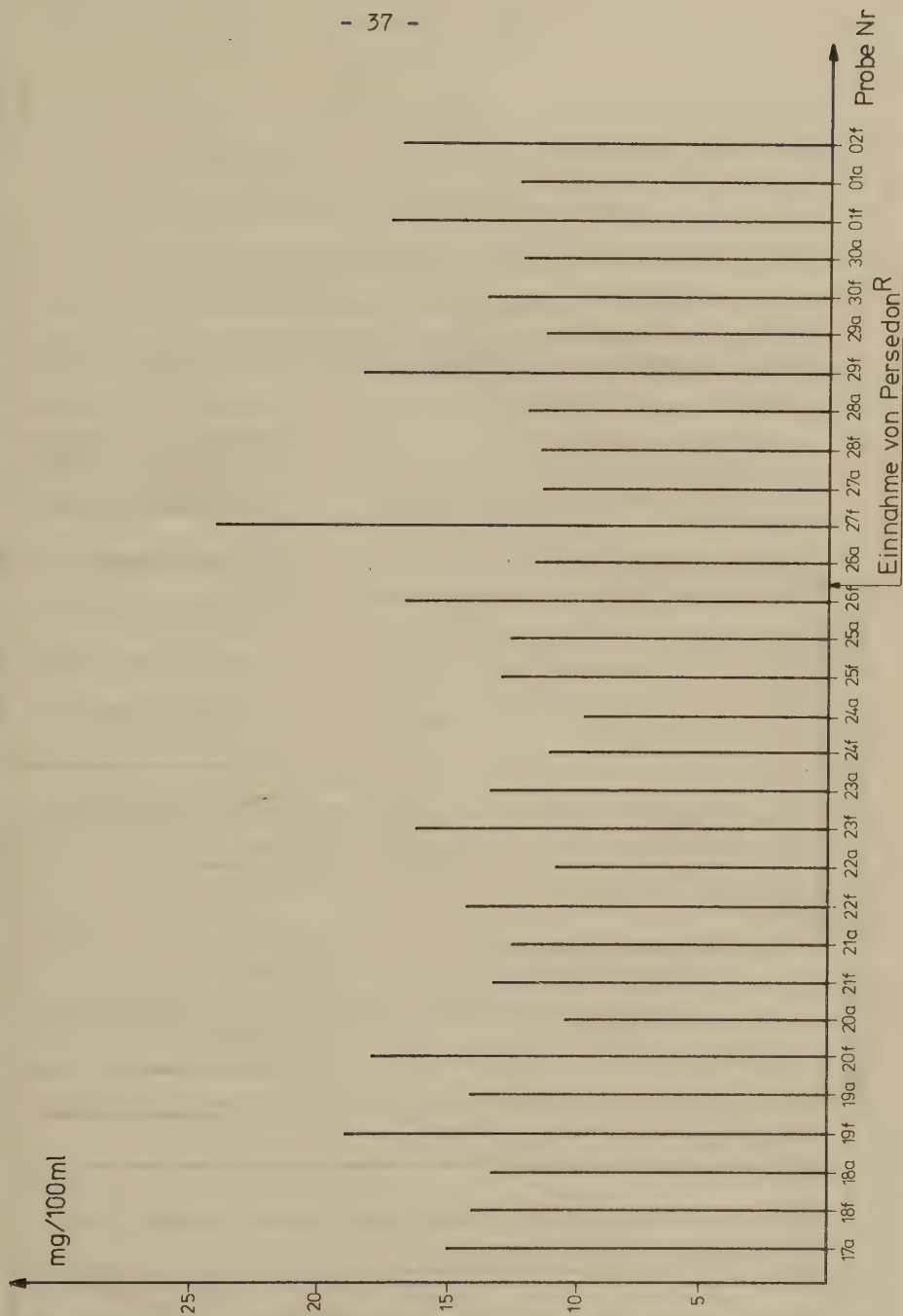
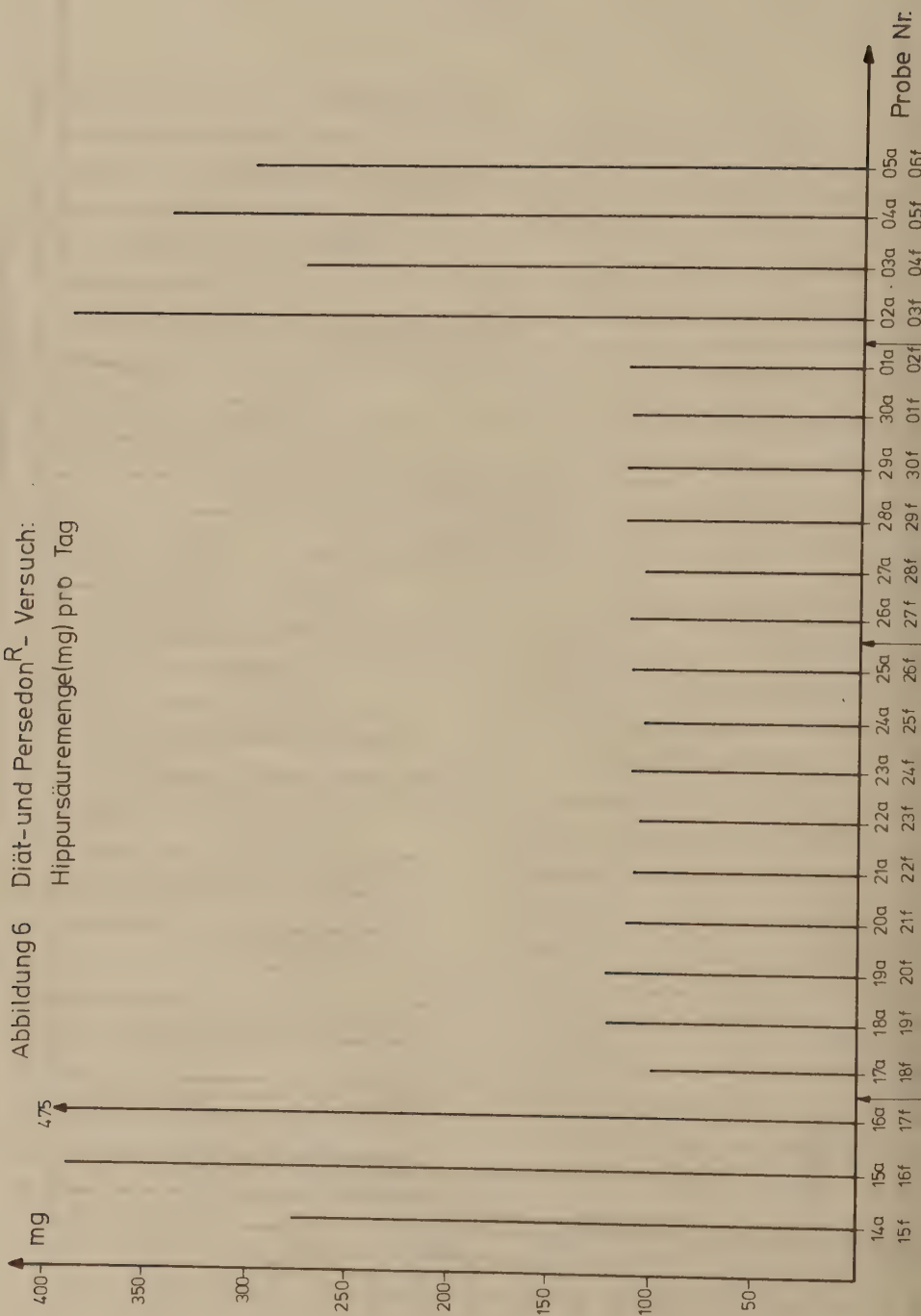


Abbildung 6

Diät- und Persedon^R- Versuch:
Hippursäuremenge(mg) pro Tag



Probe Nr.

4. Diskussion

4. 1. Versuch mit Normalkost

Da die Hippursäureausscheidung von vielen Faktoren abhängt (siehe 3.1.8.), ist es sehr schwierig einen Normalwert zu ermitteln. Die Literaturangaben über die tägliche, normale Ausscheidung beim Menschen differieren, eine gewisse Einigkeit herrscht lediglich in der Festlegung des Maximalwertes, der mit 1 g/die angegeben wird.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei normaler Ernährung folgende Werte für die Hippursäureausscheidung ermittelt:

Hippursäureausscheidung (mg) je Portion Urin:

niedrigster Wert:	35,3 mg
höchster Wert:	327,6 mg

Zwischen niedrigstem und höchstem Wert wurde eine Steigerung um das Neunfache festgestellt. Diese große Schwankungsbreite muß als physiologisch betrachtet werden.

Hippursäureausscheidung (mg %) je Portion Urin:

Die Hippursäurekonzentration schwankte zwischen 9,1 mg % und 117,0 mg %

Sie steht in keiner direkten Beziehung zur ausgeschiedenen

Gesamtmenge. Eine hohe Hippursäurekonzentration bedeutet nicht, daß die ausgeschiedene Menge ebenfalls groß ist.

Hippursäureausscheidung (mg) pro Tag:

Die Tagesausscheidung schwankte zwischen
113,9 mg und 629,0 mg.

Der Durchschnittswert der ausgeschiedenen Hippursäure
betrug 292,6 mg pro Tag.

Ein Tag-Nacht-Rhythmus in der Hippursäureausscheidung
konnte unter diesen Versuchsbedingungen (normale Kost)
nicht festgestellt werden.

4. 2. Diätversuch

Während unter normalen Ernährungsbedingungen eine neun-
fache Steigerung zwischen niedrigster und höchster Hip-
pursäuremenge pro Portion Urin gemessen wurde, war unter
Diätbedingungen nur eine 2,5 fache Steigerung zu beobachten.

Hippursäureausscheidung (mg) je Portion Urin:

niedrigster Wert: 32,2 mg

höchster Wert: 82,4 mg

Hippursäurekonzentration (mg %) je Portion Urin:

niedrigster Wert: 9,7 mg %

höchster Wert: 19,1 mg %

Hippursäureausscheidung (mg) pro Tag:

Erwartungsgemäß näherte sich die Ausscheidung pro Tag einem festen Wert. Die Schwankung zwischen 98,5 mg und 122,2 mg ist bei der gegebenen Arbeitsmethode als sehr gering anzusehen.

Der Mittelwert betrug 110,2 mg/Tag mit einer maximalen Abweichung von 10,9 %. (Die statistische Berechnung der Werte folgt in Teil 5 Zusammenfassung.)

Tag - Nacht - Rhythmus

Während unter normalen Ernährungsbedingungen kein Tag-Nacht-Rhythmus feststellbar war, konnte unter Diätbedingungen ein signifikanter Unterschied in der Hippursäuremenge im Morgenurin und im Abendurin festgestellt werden. Die Hippursäuremenge in den Urinportionen von 20 Uhr bis 8 Uhr (Nachturin) lag um 53,5 % niedriger als in den Urinportionen von 8 Uhr bis 20 Uhr.

Die mittlere Hippursäuremenge der Nachturine lag bei 38,4 mg (maximale Abweichung 16 %).

Die mittlere Hippursäuremenge der Tagurine lag bei 71,8 mg (maximale Abweichung 14 %).

Dies deutet auf einen Tag-Nacht-Rhythmus der Hippursäureausscheidung hin.

4. 3. Versuch mit Persedon^R

12 Stunden nach der Einnahme von 400 mg Persedon^R wurden um 20 Uhr mit einer Urinmenge von 475 ml (Probe 26a) 54,2 mg Hippursäure ausgeschieden. Dieser Wert weicht deutlich von den 20 Uhr - Werten des Diätversuchs ab, deren Durchschnitt bei 71,8 mg liegt. (Die übrigen 20 Uhr - Werte des Persedon^R - Versuchs zeigen

mit durchschnittlich 69,4 mg dazu kaum einen Unterschied). Der Morgenurin des nächsten Tages (Urinprobe 27f) weicht mit einem Hippursäuregehalt von 57,9 mg deutlich vom Durchschnitt der 8 Uhr - Werte des Diätversuchs (38,4 mg) ab. Die übrigen Werte des Persedon^R - Versuchs weichen mit 40,7 mg kaum von denen des Diätversuchs ab. Die Einnahme von 400 mg Persedon^R hat also den Tag-Nacht-Rhythmus der Hippursäureausscheidung über 24 Stunden beeinflusst.

Zum Vergleich des Tag-Nacht-Rhythmus verschiedener Tage wurde die Differenz aus Hippursäuremenge im Abendurin und Hippursäuremenge im Morgenurin gebildet. Der Mittelwert dieser Differenzen ist nach der t - Prüfung (DOERFEL 1965) mit 99,9 % von 0 verschieden; die Hippursäuremenge in den Urinportionen am Abend ist signifikant höher. Die Differenz der Hippursäuremenge der Proben Nr. 26a, Nr. 27f (Proben nach Einnahme von Persedon^R) ist mit 99,9 % von den Differenzen der Hippursäuremenge der anderen Probenpaare verschieden.

Die Tagesmenge an Hippursäure nach der Persedon^R-Einnahme (Probe Nr. 27f u. 26a) liegt mit 112,1 mg in der Streubreite der Werte des Diätversuchs. Die durchschnittliche Tagesausscheidung von Hippursäure während des Diätversuchs (110,2 mg) ist nahezu identisch mit der des Persedon^R-Versuchs (110,5 mg). Die Standardabweichung vom Mittelwert des Diätversuchs (110,2 mg) beträgt 7,3 mg, die vom Mittelwert des Persedon^R-Versuchs (110,5 mg) 3,3 mg. Mit Hilfe der t - Prüfung (DOERFEL 1965) wurden die beiden Mittelwerte verglichen. Ein signifikanter

Unterschied zwischen den beiden Werten ist bei Anwendung der 99,9% Schranke nicht feststellbar. Die Differenz von 0,3 mg ist rein zufällig.

Die Einnahme von Persedon^R hat die Menge der täglichen Hippursäureausscheidung nicht beeinflußt.

Einfluß von Persedon^R auf die Ausscheidung von Benzoesäure: Nach Einnahme von Persedon^R ist entgegen den Angaben von SCHMIDT (1956) und WALZ (1954) keine Benzoesäure im frischen, angesäuerten Urin zu finden.

5. Zusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde aus den Dissertationen von KADELBURG (1971) und PIEJHOTKA (1973) das Wesentlichste aus der Literatur über die Hippursäure zusammengestellt. Daraus ergab sich die Problemstellung zu dieser Arbeit:

Bestimmung der Normalwerte der Hippursäureausscheidung unter normalen Ernährungsbedingungen, anschließend bei Diät und schließlich nach Einnahme eines Pharmakons, in diesem Falle Persedon^R, unter Diätbedingungen.

Im folgenden sind die gefundenen Werte den Literaturangaben gegenübergestellt:

Unter normalen Ernährungsbedingungen

Tagesmittelwert:	0,292 g	
(- 0,7 g	LANG und LEHNARTZ	1953)
(- 0,392 g	VAN SUMERE u. Mitarb.	1969)

Hippursäure pro

Liter Urin:	0,334 g	
(0,301 g	IKEDA und OHTSUJI	1969)

Maximalausscheidung/die:	0,629 g
--------------------------	---------

Minimalausscheidung/die:	0,113 g
--------------------------	---------

Unter Diätbedingungen:

Tagesmittelwert:	0,110 g
Maximalausscheidung/die:	0,122 g
Minimalausscheidung/die:	0,099 g

Schon im literarischen Teil der Arbeit wurde darauf hingewiesen, daß ein Tag-Nacht-Rhythmus von verschiedenen Autoren erwähnt wurde. Auch in den von mir durchgeführten Versuchsreihen konnte ein solcher Rhythmus festgestellt werden; jedoch trat dieser nur unter Diätbedingungen auf. Die Hippursäuremenge im Nachturin lag im Mittel um 53,5 % niedriger als im Morgenurin.

Einfluß von Persedon^R auf die Hippursäureausscheidung:
Die Einnahme von 400 mg Persedon^R veränderte die Hippursäureausscheidung in der Weise, daß in den 12 Stunden nach der Einnahme (8 Uhr) weniger Hippursäure (54,2 mg) als an Vergleichstagen (71,8 mg, Standardabweichung 6,9 mg), in der Nacht nach der Einnahme (12 - 24 Stunden später) mehr Hippursäure (57,9 mg) als in Vergleichsnächten (38,4 mg, Standardabweichung 3,6 mg) ausgeschieden wurde. Persedon^R hat also den Tag-Nacht-Rhythmus der Hippursäureausscheidung über 24 Stunden beeinflußt.

Die Menge der täglichen Hippursäureausscheidung wurde jedoch durch die Einnahme von Persedon^R nicht beeinflußt.

Ausscheidung am Einnahmetag: 112,1 mg

Tagesausscheidung im Diätversuch: 110,2 mg

(Standardabweichung 7,3 mg).

Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, daß entgegen den Aussagen von SCHMIDT (1956) und WALZ (1954) trotz empfindlicher Untersuchungsmethoden in keiner der 73 bearbeiteten, frischen, angesäuerten Urinproben Benzoessäure nachgewiesen werden konnte.

6. Literaturverzeichnis

1. ADAMSON, R.H., J.W. BRIDGES, M.E. EVANS,
R.T. WILLIAMS:
Species differences in the aromatization of
quinic acid in vivo and the role of gut bacteria.
Biochem. J. 116, 437 (1970)
2. ALMQUIST, H.J.:
Principles of amino acid balance.
Arch. Biochem. 46, 250 (1953)
3. ANONYMUS, A.:
Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen.
7. Auflage Pharma
Basel 1958
4. BERNHARD, K., J.P. VUILLEUMIER, G. BRUBACHER:
Zur Frage der Entstehung der Benzoesäure im
Tierkörper.
Helv. Chim. Acta II, 1433 (1955)
5. BODEL, Ph.T., R. COTRAN, E.H. KASS:
Cranberry juice and the antibacterial action
of hippuric acid.
J. Lab. Clin. Med. 54, 381 (1959)

6. BÖHMER, A., A. JUCKENBACK, J. TILLMANN:

Handbuch der Lebensmittelchemie.

I, "Allgemeine Bestandteile der Lebensmittel"

Springer, Berlin (1933)

7. BRIDGES, J. W., M. R. FRENCH, R. L. SMITH, R.T. WILLIAMS:

The fate of benzoic acid in various species.

Biochem. J. 118, 47 (1970)

8. CAMIEN, M. N., A. V. FOWLER, M. S. DUNN:

Determination of apparent hippuric acid and free glycine in urine by microbiological assay.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102, 104 (1959)

9. COTRAN, R., M. L. KENDRICK, E. H. KASS:

Role of intestinal bacteria in aromatization of quinic acid in man and guinea pig.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104, 424 (1960)

10. DEISEL, K.:

Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von Bromdiäthylacetycarbamid im Harn.

Dissertation Erlangen (1955)

11. DERACHE, R., J. GOURDON:

Métabolisme d'un conservateur alimentaire:
l'acide parahydroxybenzoïque et ses esters.
Food. Cosmet. Toxic. 1, 189 (1963)

12. DESPOPOULOS, A.:

Congruence of excretory function in liver and
kidney: hippurates.
Amer. J. Physiol. 210, 760 (1966)

13. DOERFEL, K.:

Beurteilung von Analysenverfahren und -ergebnissen.
Springer, Berlin 1965)

14. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Ein Lehrbuch und Handbuch
für Ärzte, Biologen und Chemiker". Bd. I
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1951

15. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1a
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954

16. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1b
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954

17. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie " Der Stoffwechsel" II, 2a
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956

18. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie " Der Stoffwechsel" II, 2b
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957

19. FLASCHENTRÄGER., B., E. LEHNARTZ:

Pysiologische Chemie " Der Stoffwechsel" II, 2d
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1966

20. GARFINKEL, D., A. LAJTHA:

A metabolic inhomogeneity of glycine in vivo.
J. Biol. Chem. 238, 2429 (1963)

21. GEORGI, F.:

Konstitutionspathologische Probleme bei
endogenen Psychosen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 185, 603 (1950)

22. HALLMANN, L.:

Klinische Chemie und Mikroskopie
10. Auflage
Thieme, Stuttgart 1966

23. IKEDA, M., H. OHTSUJI:

Hippuric acid, phenol and trichloroacetic acid levels in urine of Japanese subjects with no known exposure to organic solvents.
Brit. J. Industr. Med. 26, 162 (1969)

24. JOHANNSEN, W. H., S. H. FRIEDMANN, E. I. FELDMANN, A. NEGRETE:

A re-examination of the hippuric acid-anxiety relationship.
psychosom. Med. 24, 569 (1962)

25. KADELBURG, I.:

Die Hippursäureausscheidung im Urin
Dissertation Erlangen (1971)

26. LA DOU, J., G. L. ELLMAN, E. CALLAWAY, I. F. EDMISTER, R. L. CHRISTENSEN:

Correlates of manifest anxiety.
J. Psychosom. Res. 6, 41 (1962)

27. LANG, K.:

Verträglichkeit der Benzoesäure.
Zschr. Lebensmittelunters. Forsch. 112, 394 (1960)

28. LOWE, G., A. WILLIAMS:

Papain catalysed hydrolysis of some hippuric esters.
Biochem. J. 96, 199 (1965)

29. MÖLLER, K. O.:

Pharmakologie 4. Auflage
Benno Schwabe & Co., Basel, Stuttgart 1961

30. PAGNOTTO, L. D., L. M. LIEBERMAN:

Urinary hippuric acid excretion as an index
of toluene exposure.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 28, 129 (1967)

31. PIECHOTKA, R.,

Dissertation Erlangen 1973

32. PRIBILLA, O.:

Zur Toxikologie des "Persedons"
Arch. Toxik. 16, 34, (1956)

33. RAUEN, H.:

Biochemisches Taschenbuch.
Springer, Münster 1956

34. RÖMPF, H.:

Chemie Lexikon 6. Auflage

Franckh'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1966

35. SCHACHTER, D.:

The chemical estimation of acyl glucuronides and
its application to studies on the metabolism of
benzoate and salicylate in man.

J. Clin. Invest. 36, 297 (1957)

36. SCHANKER, L. A. D. C. TOCCO, B. B. BRODIE,
C. A. M. HOBGEN:

Absorption of drugs from the rat small intestine.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 123, 81 (1958)

37. SCHMIDT, G.:

Vorkommen und Ausscheidung von Äthyloxybuttersäure
nach Adalinaufnahme.

Arch. Exper. Path. Pharmacol. 229, 67 (1956)

38. STROHMEYER, G., V. KLINGMÜLLER

Über Kopplungsprodukte aus Glutaminsäure, Glutamin,
Asparagin und aromatischen Carbonsäuren.

Clin. Chem. Acta 9, 285 (1964)

39. STRUWE, F. E.

Untersuchungen an Schizophrenen mit kombinierter
Hippursäureprobe und mit Serumlabilitätsreaktionen.
Schriftreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2, (1953)

40. TEUCHY, H., C. F. VAN SUMERE

Quantitative thin-layer chromatographic determination
of hippuric acid in rat urine.
Clin. Chim. Acta 25 79 (1969)

41. VAN SUMERE, C. F., H. TEUCHY, H. P. E. R. VERBEKE,
J. BEKAERT:

Quantitative investigation on hippuric acid
formation in healthy and diseased individuals.
Clin. Chim. Acta 26, 85 (1969)

42. VOGEL, G., J. STOECKERT, U. TERVOOREN:

Hemmung renal tubuläre Substanztransporte
durch Diuretica.
Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharm. Exp. Path. 255, 245 (1966)

43. VOLLGRAFF, G.:

Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität verschiedener
Formen der multiplen Sklerose im kombinierten
Hippursäuretest.
Psychiat. Neurol. 154, 50 (1967)

44. WAIIZ, K. E.:

Beitrag zur Frage der Ausscheidung und des Nachweises
von Adalin im Harn

Erlangen Med. Diss. (1954)

45. WEBB, R. E., E. SHAN, E. L. R. STOKSTAD:

Effect of folic acid vitamin B₁₂ on excretion
of hippuric acid and formimoglutamic acid.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, 19 (1965)

46. WEISS, G.

Diagnostische Bewertung von Laborbefunden.

J. F. Lehmann, München 1970

47. WILLIAMS, R. T.:

Detoxication Mechanismus

2. Auflage

Chapman & Hall LTD, London 1959

48. ZIENER, H.:

Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von
Hippursäure und Benzoesäure im menschlichen Harn.

Erlangen Med. Diss. 1972

LEBENS LAUF

Am 13. Februar 1948 wurde ich, Rainer Martin Vogel, als zweites Kind des praktischen Arztes Dr. med. Manfred Vogel und seiner Ehefrau Gerda, geb. Blechschmid, in Bamberg geboren.

Von 1954 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Aschbach/Ofr. Ab 1959 besuchte ich als Internatsschüler des Alumneums der Rummelsberger Anstalten das Steller-Gymnasium in Bad Windsheim (mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig). Dort legte ich im Juli 1968 das Abitur ab.

Im November 1968 begann ich an der Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Humanmedizin. Im Sommersemester 1969 bestand ich das Vorphysikum, im Wintersemester 1970/71 das Physikum und im Wintersemester 1974/75 das Staatsexamen.



Buchdruckerei Ludwig Müller - 852 Erlangen, Fahrstraße 5